

Enfermedad coronaria de múltiples vasos. Tratamiento quirúrgico versus angioplastia

Multivessel Coronary Artery Disease. Surgical Treatment versus Angioplasty

Agonista

ROBERTO BATTELLINI¹

LA PREGUNTA DE ESTA CONTROVERSIA

Los avances técnicos actuales en *stents* metálicos (SM) y *stents* liberadores de droga (SLD) [en inglés, *bare metal stents* (BMS) y *drug-eluting stents* (DES), respectivamente] han llevado a los cardiólogos intervencionistas a una muy agresiva actitud terapéutica, de tal modo que aun las más complejas lesiones coronarias se están tratando con angioplastia más *stents* (ATC). En un seguimiento se ha encontrado que cerca de un tercio de todos los pacientes con enfermedad de múltiples vasos (EMV) en Europa se están tratando con ATC en lugar de cirugía de revascularización (CRM), a pesar de que las guías sugieren a ésta como tratamiento superior. (1)

DIFERENCIAS ENTRE CRM Y ATC

La ATC trata solamente la lesión culpable y es miniinvasiva; la CRM no lo es, pero trata la lesión culpable y las lesiones culpables futuras *de cualquier complejidad*, al hacerse la anastomosis del injerto en la parte media o distal del vaso, con un impacto menor en los resultados a largo plazo. (2) ATC equivale a revascularización incompleta. De 22.000 ATC en el Registro de Nueva York, lo fueron en el 69%. (3) Ya sabemos que en CRM, a mayor revascularización arterial completa, mayor sobrevida a largo plazo. (4-6)

LOS PROBLEMAS DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS

Uno de los problemas para tener en cuenta es que el número de pacientes aleatorizados con EMV fue bajo; por ejemplo, en el ensayo ARTS (7) sólo un tercio de los pacientes tenía EMV. Globalmente, la cirugía probó que es superior en términos de revascularización repetida a los 3 años (6,6% vs. 26,7%; $p < 0,001$). En la mayoría de los ensayos, debido a criterios de inclusión y exclusión muy exigentes, el número de pacientes finalmente enrolado terminó siendo muy bajo. Debido a este cribado riguroso, la población de enfermos con EMV analizada no fue representativa de la población global portadora de dicha enfermedad (sesgo de selección). Los resultados en pacientes predominantemente de uno o dos vasos no deben aplicarse a la vasta mayoría de pacientes

con EMV. Si se incluyen sólo pacientes de riesgo bajo y se excluyen aquellos con enfermedad más grave, que se benefician más con CRM, se “fabrica” una sobrevida equivalente para ambas intervenciones. (8) Si la muestra no es suficiente (estudio de poder bajo), aun el investigador más metódico puede equivocarse al responder la pregunta, y el estudio deberá considerarse inconcluso y no negativo. Debe hacerse un análisis del mundo real, como sostiene Navia, (9) mediante una revisión de los grandes registros y ahora el nuevo estudio SYNTAX. (10) Súmese el problema del cruzamiento (*crossover*): los resultados de la mayoría de los estudios derivan de su metodología basada en el principio de intención de tratar (*intention to treat*), y en los estudios hubo cruces, analizándose por ejemplo pacientes aleatorizados al grupo ATC y luego operados. El estudio SoS (Stent or Surgery) comunicó un cruzamiento del 9% para el grupo ATC y del 4% para el grupo CRM. (11) Durante mucho tiempo Taggart resaltó que en la mayoría de los estudios comparativos no existió igual distribución en relación con la extensión de la enfermedad. (2, 12, 13) Cuando se estudió un número bastante grande de pacientes por un período suficientemente largo, surgió evidente un beneficio significativo de sobrevida a favor de la CRM. (14) En 2003, en un metaanálisis que integró los resultados de 13 estudios aleatorizados que sumaron 8.000 pacientes con enfermedad de uno o varios vasos se encontró beneficio en la sobrevida a favor de la CRM a los 5 años. (15)

EL MUNDO REAL NO ALEATORIZADO: LOS GRANDES REGISTROS

El de la Universidad de Duke examinó 18.481 pacientes con estenosis $> 75\%$, de los cuales 6.292 fueron sometidos a ATC y 5.327 a CRM. Los pacientes se categorizaron de acuerdo con la gravedad de las lesiones y fueron evaluados prospectivamente. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron una sobrevida reducida con la ATC en comparación con la CRM. (16)

El Registro cardiológico de la ciudad de Nueva York analizado en 2005 por Hannan y colaboradores (17) muestra un 31% de reducción del riesgo de muerte

¹ Doctor de la Universidad de Buenos Aires (UBA)

con CRM sobre la ATC a los 3 años en EMV (89,3% de sobrevida para CRM *vs.* 84,4% con *stents*). La gravedad de la enfermedad se ajustó estadísticamente con un *propensity model*. La CRM estuvo asociada con una probabilidad de sobrevida significativamente mayor en todos los grupos anatómicos. Eran SM; ¿son superiores los SLD? Si analizamos el estudio BASKET, que comparó 746 pacientes aleatorizados a SLD o SM, después de suspender el clopidogrel a los 6 meses, el punto combinado muerte e infarto fue del 4,9% para SLD contra el 1,3% para SM ($p = 0,01$). (18) En 2006, Guyton concluyó que los SLD no tienen ventaja de sobrevida respecto de los SM y que datos de registros del mundo real mostraron que la terapéutica corriente de EMV tuvo como resultado un exceso de mortalidad relativa de hasta el 46% en pacientes que inicialmente recibieron *stents*. (19)

En otro registro del mundo real de 6.033 pacientes (ATC $n = 872$ *vs.* CRM $n = 5.161$), Brenner y Lytle, en Cleveland, (20) observaron una mortalidad significativamente más alta en pacientes tratados con ATC (incidencia de riesgo ajustado 2,1, IC 95% 1,7-2,6; $p < 0,0001$). El porcentaje de revascularización completa fue más elevado para CRM (82% *vs.* 74%; $p < 0,0001$). El último mayor registro publicado es el de Hannan y colaboradores en 2008, (21) que comprendió 7.437 pacientes sometidos a CRM y 9.963 tratados con SLD. Ya a los 18 meses la CRM se asociaba con menor mortalidad o IAM o revascularización repetida que la ATC. La sobrevida ajustada fue del 94% para la CRM *vs.* el 92,7% para la ATC ($p = 0,03$). La sobrevida ajustada libre de infarto fue del 92,1% para la CRM *vs.* el 89,7% para la ATC ($p < 0,001$). Los pacientes tratados con CRM tenían función ventricular significativamente peor, más IAM recientes y prevalencia significativamente mayor de varios factores predictivos de porcentajes más elevados de mortalidad e IAM, por lo que se ajustaron con el uso de métodos multivariantes y *propensity analysis*.

¿CUÁNTO TIEMPO DE SEGUIMIENTO NECESITARÍAMOS PARA OBTENER UNA DIFERENCIA EN LOS RESULTADOS?

Ya sabemos a partir del estudio ARTS que la diferencia entre ATC y CRM tiende a ser con el tiempo a favor de la CRM. Para dilucidar la ventaja o la desventaja de la CRM comparada con ATC en términos de mortalidad, el período de seguimiento debería ser de al menos 4-5 años. (22) Con el estudio SYNTAX surgieron diferencias ya a los 24 meses.

¿CUÁL ES LA INFLUENCIA DE LA REVASCULARIZACIÓN COMPLETA?

Numerosos artículos han resaltado la importancia de la revascularización completa. (6, 23) Ésta no puede lograrse en muchos casos con ATC, entre otras causas por las obstrucciones crónicas y las estenosis no críticas que no son pasibles de intervención. En el estudio ARTS, la revascularización completa fue del

84% para la CRM *vs.* el 70,5% para la ATC. Hannan coincide en que los pacientes con *stents* en los cuales no se hace revascularización completa tienen resultados notoriamente inferiores a los de los pacientes que la tuvieron. (3)

SI SE OPERAN PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ATC, ¿TIENEN EL MISMO RIESGO PERIOPERATORIO QUE SI HUBIERAN SIDO OPERADOS VÍRGENES DE TRATAMIENTO?

Existe un exceso relativo de mortalidad de hasta el 46% en pacientes con EMV con angioplastia con *stent* previa a la CRM en comparación con los que recibieron CRM directamente. (20) Los autores que han investigado este tema sugieren que los *stents* inhiben la colateralización protectora y obligan a insertar más distalmente las anastomosis en la cirugía, donde el vaso es de menor diámetro, comprometiendo el *runoff* y la permeabilidad. (24, 25)

¿HAY MAYOR NÚMERO DE COMPLICACIONES A MAYOR NÚMERO DE STENTS?

A mayor número de *stents* puede haber proporcionalmente mayor número de reestenosis futuras. En tanto que el promedio del mundo real es de 1,5 *stents* por paciente, en el estudio SYNTAX el 48% de los pacientes recibieron 5 o más *stents* ($4,6 \pm 2,3$). Existe un aumento lineal del MACCE (*major cardiovascular or cerebrovascular event*) por número de *stents* en el SYNTAX, que fue del 5,6% para uno y del 19,8% para ocho. (26) Esto fue descrito por Colombo en 2004 con hasta el 24-32% de trombosis para 3-4 *stents*. (27) Por esta razón, las guías ACC/AHA recomiendan 12 meses de clopidogrel en lugar de 6. En el mundo real de los SLD, en 2007, el 60% eran *off label*, o sea, implantados en tipos de lesiones que habían sido excluidas de los estudios principales. Eso llevó a que la Food and Drug Administration (FDA) hiciera conocer el problema. (28, 29)

¿HAY ALGUNA DIFERENCIA CUANDO SE TROMBOSA UN STENT QUE CUANDO SE OCLUYE UN BYPASS?

Mientras que la trombosis del *stent* ocasiona un IAM en hasta el 80% de los casos, con una mortalidad de entre el 30% y el 45%, (30) la oclusión de un *bypass* suele hacerse aparente con angina recurrente que lleva a re-revascularización. Este efecto es bien conocido, como lo demuestra la bibliografía, y se repite en el estudio SYNTAX.

CRITERIOS APROPIADOS PARA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA: GUÍAS ACC/AHA

La American College of Cardiology Foundation (ACCF) y la American Heart Association (AHA) junto con otras siete sociedades reunieron opinión experta para revisar

180 escenarios clínicos comunes, lo que llevó a redactar los *Appropriateness Criteria of Coronary Revascularization*. (31) La CRM se juzgó apropiada para pacientes con enfermedad de dos y tres vasos y enfermedad del tronco, cuando la revascularización se consideró necesaria. La ATC se juzgó apropiada en infarto agudo de miocardio y en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos con lesión de la DA proximal, pero evaluada como incierta para todos los pacientes con EMV.

EL PRESENTE: ESTUDIO SYNTAX

En 2009 se publicaron los resultados a 12 meses del SYNTAX (Clinical Trials.gov number, NCT00114972), (10) estudio prospectivo controlado en el cual 1.800 pacientes con enfermedad del tronco o EMV fueron aleatorizados a CRM o ATC con *stent* Taxus para determinar qué estrategia de revascularización es la mejor. Tiene varios puntos fuertes para mostrar el mundo real: prospectivo, multicéntrico (85 centros en los Estados Unidos y Europa), se incluyeron *all comers*, o sea “*todos los que vengan*” con EMV o enfermedad del tronco. Los porcentajes de enrolamiento y de aleatorización fueron muy altos: 71% y 58,5% (1.800 de 3.075), respectivamente. Los datos de cada paciente fueron revisados por un equipo cardiovascular, se estableció un puntaje (32, 33) y se llegó a un acuerdo sobre la conducta a seguir. Los pacientes que se juzgaron elegibles solamente para un tratamiento se incluyeron en el registro. El período de seguimiento lleva ya 36 meses. El punto final primario es el MACCE, porcentaje de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, que incluye toda causa de muerte, accidentes cerebrovasculares (ACV), infarto documentado (IAM) y toda revascularización repetida (ATC o CRM).

El MACCE global a los 3 años para EMV fue significativamente mayor para ATC que para CRM: 28,8% Taxus *vs.* 18,8% CRM ($p < 0,001$), principalmente a causa de revascularización repetida; así, el punto primario de no inferioridad propuesto no se alcanzó. También hubo un aumento significativo de IAM en la cohorte ATC en comparación con CRM (7,1% *vs.* 3,3%; $p = 0,005$), con el resultado de un aumento importante de muerte de causa cardíaca (**6,2% *vs.* 2,9%; $p = 0,01$**). Esto fue impulsado por un porcentaje mayor de IAM en el grupo ATC **después del primer año**. (34, 35)

En cuanto a revascularización repetida, la ATC fue a los 24 meses claramente inferior a la CRM, con 17,4% de los pacientes requiriendo reintervención, en comparación con el 8,6% en CRM ($p < 0,001$). Aun cuando los resultados con ATC fueron mejores que otros comunicados previamente, la ventaja para la CRM permanece significativamente alta.

Esta ventaja se hace más pronunciada a medida que aumenta la complejidad anatómica documentada por el puntaje SYNTAX. En el grupo ATC, la incidencia de MACCE fue significativamente mayor en el tercil intermedio y excesivamente elevada en el de puntaje alto. En los grupos correspondientes de CRM, el porcen-

taje de MACCE disminuyó aun con los puntajes altos, posiblemente debido a menor flujo competitivo, que ocurre cuando arterias altamente estenosadas reciben *bypass*, con mayor permeabilidad.

Considerando los resultados según el puntaje SYNTAX, (34) el MACCE a los 3 años para puntajes bajos no fue significativamente diferente entre CRM y ATC, pero para pacientes con puntajes intermedios o altos continúa aumentando. Para un puntaje igual o mayor de 33, el MACCE fue del 31,4% para Taxus frente al 17,9% para CRM ($p < 0,004$). Para puntajes intermedios fue del 29,4% para ATC *vs.* el 16,8% para CRM ($p = 0,03$). Así, la CRM queda como tratamiento estándar para pacientes con enfermedad intermedia y compleja.

Para pacientes diabéticos, la diferencia de MACCE fue más pronunciada con el aumento de la gravedad de la enfermedad. Otro estudio publicado en 2010 muestra resultados similares. (36)

La ATC queda como alternativa aceptable para pacientes con puntajes bajos.

¿LA CRM PUEDE TENER EN EL FUTURO MEJORES RESULTADOS? EL PROBLEMA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Considerando el porcentaje de ACV, hubo una incidencia del 2,8% para CRM contra el 1,4% para ATC ($p = 0,03$) a los 24 meses, favoreciendo a este último grupo, pero ya a los 3 años no hay diferencia significativa: 2,9% *vs.* 2,6% ($p = 0,64$). (35) En parte, los ACV ocurrieron tempranamente durante la cirugía o después de ella, probablemente atribuibles a ateroembolia de la aorta ascendente. Sin embargo, el 50% de ellos ocurrieron más allá del día 30 de la CRM.

Hubo una diferencia pronunciada en la medicación posoperatoria, especialmente el número de pacientes tratados con aspirina (ATC 91,2% *vs.* CRM 84,3%; $p < 0,001$), estatinas (74,5% CRM y 86,7% Taxus; $p < 0,001$) o clopidogrel (ATC 71,1% *vs.* CRM 15%). Estos factores secundarios podrían ser parcialmente responsables de esta diferencia. La aparición de fibrilación auricular transitoria posoperatoria, que no ocurre luego de la ATC, puede haber tenido un papel. Existe aún un margen para reducir estas complicaciones, mejorando la medicación posoperatoria, adoptando la técnica de cirugía sin bomba (CEC) con conductos arteriales múltiples, (37, 38) hasta 0,25% de ACV, equiparándola con la ATC. (29) Resulta imperioso detectar aortas enfermas y conducir la cirugía sin clampeo de la aorta. (39)

CONCLUSIONES

Si se desea tener un panorama adecuado, el punto de vista medio aristotélico es una combinación de estudios aleatorizados *all comers* y de estudios observacionales con un gran número de pacientes, considerando los sesgos ya mencionados en la interpretación de los resultados.

1. La superioridad de la CRM frente a la ATC en EMV ya se ha comentado en los grandes registros mencionados.
2. Los criterios de conveniencia para revascularización del American College of Cardiology nos brindan nuevas y excelentes herramientas para ayudarnos a tomar decisiones en cuanto a estrategias de revascularización en EMV.
3. Para el SYNTAX, el más significativo de los estudios aleatorizados, la CRM debe permanecer como el estándar de tratamiento para la EMV con puntajes intermedios y altos, ya que la meta de no inferioridad no se logró por ATC. Se debe recomendar ATC en EMV en casos de puntajes SYNTAX bajos y en pacientes en los que la CRM se asocia con riesgo alto debido a comorbilidades.
4. ¿Cómo debe hacerse el abordaje final en un paciente con EMV? Todos los datos, incluidos los de la angiografía, deben ser revisados por el cirujano y el cardiólogo intervencionista de su hospital y deberán decidir en conjunto tomando en cuenta los resultados "locales". Para asegurar este tipo de calidad, la revascularización coronaria no debe realizarse en pacientes con EMV en el momento de la angiografía diagnóstica, (40) para permitirle al equipo tiempo suficiente para alcanzar un consenso y discutir los hallazgos con el paciente. Sin opinión del cirujano, no está en situación de tomar una decisión racional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in-phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:486-91.
2. Taggart DP, Ferguson TB. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main, but patients need to know [Lecture]. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1966-75.
3. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. The impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006;113:2406-12.
4. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855-72.
5. Taggart DP. Bilateral internal mammary artery bypass grafts. *Lancet* 2001;358:870-5.
6. Scott R, Blackstone EH, Mc Carthy PM, et al. Late consequences of incomplete revascularization. Isolated bypass grafting of the left internal mammary artery to the left anterior descending. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:173-84.
7. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al. Three year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-20.
8. Taggart DP. Coronary artery stents [Letter to the Editor]. *N Engl J Med* 2006;354:2077.
9. Navia D. Enfermedad coronaria de múltiples vasos. Tratamiento quirúrgico versus angioplastia [Controversia (Agonista)]. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:136-40.
10. Serruys PW, Morice MC, Kappetein EP and Syntax investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72. Datos suplementarios accesibles en <http://content.nejm.org/cgi/data/NEJMoa0804626/DC1/1>
11. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
12. Taggart DP. Coronary revascularization. *Br Med J* 2007;33:593-4.
13. Taggart DP. PCI or CABG in coronary artery disease? *Lancet* 2009;373:1150-2.
14. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008;118:1146-54.
15. Hoffmann SN, Tenbrook JA, Wolf MP, et al. A metaanalysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-304.
16. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420-9.
17. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-83.
18. Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, et al. BASKET-LATE investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of DES vs. BMS. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
19. Guyton RA. Coronary artery bypass is superior to drug-eluting stents in multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1949-57.
20. Brenner SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high risk features. *Circulation* 2004;109:2290-5.
21. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.
22. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA Guideline update for coronary artery bypass surgery: summary article. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1146-54, e213-310.
23. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long term follow up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:227-37.
24. Thielmann M, Neuhäuser M, Knipp S, et al. Prognostic impact of previous percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus and triple-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:470-6.
25. Tran HA, Barnett SD, Hunt SL, et al. The effect of previous coronary artery stenting on short and intermediate term outcome after surgical revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:316-23.
26. Hamm CW. Stents or CABG. Latest Techniques in Cardiac Surgery, Leipzig, Alemania, diciembre 4-5 2009.
27. Iakovov I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of DES. *JAMA* 2005;293:2126-30.
28. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux-the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;356:984-7.
29. Vallety MP, Potger K, Mc Millan D, et al. Results in beating heart coronary artery anastomotic surgery. *Heart, Lung and Circulation* 2008;17:299-304.
30. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-29.
31. Vallety MP, Potger K, McMillan D, Hemli JM, Brady PW, Brereton RJ, et al. Aortic techniques reduce neurological morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Lung Circ* 2008;17:299-304.
32. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease.

Eurointervention 2005;1:219-27. SYNTAX score online:www.eurointervention.com/email/090602-bsci/moviepage.php

33. Serruys PW. Syntax score. Eurointervention 2007;3:450-9.

34. Kappetein EP. Results of the SYNTAX trial at 24 months. Latest techniques in cardiac surgery. Leipzig, Diciembre 2009.

35. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Staehle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three vessel disease: 3-year follow up of the SYNTAX trial. Eur Heart J 2011;32:2125-34.

36. Banning AP, Westaby S, Morice MC, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and or 3-vessel coronary artery disease. Comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2010;55:000-000 March 16, expedited publication.

37. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al. Off pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1 year graft patency, cost and quality of life outcomes: a randomized trial. JAMA 2004;291:1841-9.

38. Navia D, Vrancic M, Vaccarino G, et al. Total arterial off-pump coronary revascularization using bilateral internal thoracic arteries in 3-vessel disease; surgical technique and clinical outcomes. Ann Thorac Surg 2008;86:524-30.

39. Bittner HB, Battellini RR, Rastan AJ, Mohr FW. Intraoperative detection of porcelain aorta remains a challenging dilemma in coronary artery bypass surgery. Circulation. Abstract 13609. World Congress of Cardiology 2008.

40. Califf RM. Stenting or surgery: an opportunity to do it right. JACC 2005;46:589-91.

Antagonista

JORGE BELARDI^{MTSAC}

"Probablemente el período más interesante de la medicina ha sido el de las últimas décadas. Tan rápido ha sido este avance, que a medida que surgen nuevos conocimientos éstos hacen que la verdad de cada año sea modificada por la nueva evidencia, haciendo de la verdad un factor continuamente cambiante."

CHARLES H. MAYO, 1930

Desde su introducción en 1968, la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) fue el único método de revascularización disponible hasta 1977, año en el que Andreas Gruentzig realizó la primera angioplastia coronaria (ATC) con balón. (1) Desde ese momento, múltiples han sido los avances en el campo de la cardiología intervencionista que incluyen el perfeccionamiento de los materiales de ATC, la introducción de los *stents* metálicos (SM) (en inglés, *bare metal stents* [BMS]) en 1986 y el desarrollo de agentes farmacológicos adyuvantes. Éstos, sumados a la mayor experiencia de los operadores y a la realización de ensayos clínicos que fueron construyendo la evidencia, han establecido la seguridad y la eficacia de la ATC, convirtiéndola en una herramienta fundamental en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica.

El manejo de los pacientes con enfermedad de múltiples vasos (EMV) se basa fundamentalmente en un tratamiento médico adecuado, orientado a disminuir los síntomas y a modificar intensivamente los factores de riesgo coronario, sumado a una estrategia de revascularización indicada en el momento oportuno.

La CRM ha demostrado que mejora la sobrevida a largo plazo de los pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos y del tronco de la coronaria izquierda (TCI) en comparación con el tratamiento médico. (2)

Por su parte, la eficacia de la ATC en los pacientes con enfermedad de uno y dos vasos ha estimulado la indicación de este procedimiento como una alternativa a la CRM en algunos pacientes con EMV.

Los estudios multicéntricos que compararon ATC con balón o SM vs. CRM han demostrado tasas similares de mortalidad e infarto a largo plazo; pero, tradicionalmente, la realización de ATC en pacientes con compromiso de múltiples vasos se vio limitada por la elevada revascularización, como resultado del desarrollo de reestenosis, en el 30-40% con ATC con balón y en el 20-25% con SM. (3, 4) Si bien hemos aprendido mucho de ellos, se encuentran desactualizados en cuanto a su aplicación en la práctica contemporánea. Esto se debe a las mejoras desarrolladas en ambas estrategias de revascularización, como la introducción de los *stents* liberadores de droga (SLD) (en inglés, *drug eluting stents* [DES]) en el campo de la cardiología intervencionista y la mayor utilización de puentes arteriales, el mejor manejo posoperatorio de los pacientes y la posibilidad de realizar cirugías mínimamente invasivas o sin bomba, en el caso de la CRM.

Es, entonces, en base a estos estudios que la CRM se considera en la actualidad el tratamiento de revascularización de elección en pacientes con EMV y/o del TCI y, según las nuevas guías de revascularización publicadas recientemente, la ATC se considera inapropiada en este tipo de pacientes. (5)

EVIDENCIA ACTUAL DES VERSUS CRM

La práctica de la cardiología intervencionista ha cambiado drásticamente con el advenimiento de los SLD, nacidos de la mayor limitación de la ATC, la reesteno-

sis. Los estudios aleatorizados que compararon SLD con SM mostraron una reducción significativa en la tasa de nuevas revascularizaciones, inicialmente en lesiones simples y pacientes estables. (6, 7) Esto ha llevado a expandir el uso de la ATC a pacientes con anatomía coronaria cada vez más compleja, entre ellos los pacientes con EMV.

Tanto es así que varios registros demostraron una asociación entre la introducción de los SLD y el aumento de la realización de ATC en pacientes con indicaciones de CRM. Frutkin y colaboradores analizaron 265.028 procedimientos en pacientes estables y con síndromes coronarios agudos (SCA) que cumplían las indicaciones de clase I para CRM en tres períodos: pre-SLD (previo a abril de 2003), difusión de los SLD (abril de 2003-diciembre de 2004) y SLD (enero de 2005-septiembre de 2006). Demostraron que gracias al uso de SLD, la ATC como forma inicial de revascularización en pacientes con indicación de clase I de CRM aumentó significativamente, del 29,4% en el primer período al 33,4% y al 34,7% en el segundo y el tercer períodos, respectivamente; y este aumento fue paralelo a una disminución en los pacientes derivados a CRM. (8)

Esta tendencia se mantuvo en subgrupos más selectivos, como en los 25.068 pacientes con SCA sin elevación del ST y EMV, donde a lo largo del desarrollo del Registro CRUSADE se observó un aumento en el uso de ATC del 51,5% al 60,1% junto con una disminución de la indicación de CRM (48,9% a 39,9%), mientras que el porcentaje de pacientes en los que se optó por implementar tratamiento médico solamente se mantuvo estable (27,8% a 25,5%). (9)

Con el mayor uso de SLD en estos pacientes surgieron los estudios observacionales que los compararon frente a la CRM con resultados dispares; por un lado, Park y colaboradores, (10) en un estudio retrospectivo, no demostraron diferencias en la mortalidad ajustada a 3 años en 1.547 y 1.495 pacientes con EMV sometidos a ATC y CRM, respectivamente, pero hubo una tasa mayor de revascularización con ATC. Contrariamente a esto, Hannan y colaboradores, utilizando pacientes de la base de datos del Estado de New York, refirieron que los pacientes con EMV sometidos a ATC con SLD tuvieron una sobrevida menor a los 18 meses en comparación con los pacientes sometidos a CRM. (11)

Frente a estos resultados contradictorios y a la falta de evidencia actualizada, la ATC se encuentra nuevamente en posición de desafiar a la CRM como alternativa en la revascularización de pacientes con EMV. En este contexto se realiza el estudio SYNTAX con el objetivo de evaluar en 1.800 pacientes la hipótesis de que la ATC con *stent* liberador de paclitaxel Taxus no es inferior a la CRM en pacientes con enfermedad de tres vasos o del TCI. (12)

Las conclusiones de los autores del estudio SYNTAX fueron: *“La estrategia quirúrgica continúa siendo el tratamiento de revascularización de elección en pacientes con enfermedad de tres vasos o del TCI ya que,*

comparada con la ATC, resultó en una tasa menor del objetivo primario combinado de eventos adversos mayores cardíacos y cerebrovasculares a un año de seguimiento.”

Si sólo leyéramos las últimas líneas del resumen, el mensaje final del estudio sería que la CRM es el mejor tratamiento de revascularización para estos pacientes, pero creo que las implicaciones son un poco más complejas que el mensaje final.

Al analizar un estudio aleatorizado que compara dos tipos de tratamientos se debe evaluar si los eventos que componen el punto final primario son “duros” (aquellos que impactan en la vida del paciente, como muerte, IAM o ACV), indicando seguridad del tratamiento, o si son “blandos”, como la revascularización.

En este estudio, si bien la ATC se mostró inferior a la CRM en lo que respecta al objetivo primario a un año (muerte, IAM, ACV o revascularización: 17,8% ATC vs. 12,4% CRM; $p = 0,002$), la mortalidad en ambos grupos de tratamiento fue semejante (4,4% ATC vs. 3,5% CRM; $p = 0,37$). Esta diferencia en el objetivo primario se debió, entonces, a un requerimiento mayor de revascularización en los pacientes del grupo ATC (13,5% vs. 5,9%; $p < 0,001$), sin diferencias en el objetivo secundario (muerte, IAM o ACV: 7,7% ATC vs. 7,6%; $p = 0,99$).

De esta manera, la ATC sería tan segura como la cirugía en función de una misma tasa de eventos “duros”, pero en el seguimiento los pacientes requerirían nuevas revascularizaciones con mayor frecuencia. Si bien la diferencia en las tasas de revascularización a un año entre ambos procedimientos en este estudio fue del 7,6%, es casi un 50% menor que la cifra que muestra un metaanálisis (13) de los estudios ARTS, SoS, ERACI-2 y MASS-2 (13,5%), reflejando el impacto de los SLD en estos resultados.

Por otra parte, si bien la CRM tuvo menos eventos combinados, la tasa de ACV fue significativamente mayor durante el primer año de seguimiento (2,2% vs. 0,6%; $p < 0,003$), hallazgo coincidente con los resultados de un metaanálisis de 23 estudios que compararon CRM con ATC, en donde los ACV relacionados con el procedimiento fueron significativamente mayores en el grupo CRM (1,2% vs. 0,6%; $p < 0,001$), sin una disminución concomitante de la sobrevida. (14)

Ahora, si bien la CRM demostró una tasa menor de eventos que la ATC, al estratificar a los pacientes según la complejidad de su anatomía coronaria mediante el puntaje SYNTAX, se observa que los pacientes con un puntaje bajo (≤ 22) e intermedio (23-32) no presentaron diferencias significativas en el objetivo primario entre la ATC y la CRM, mientras que en los pacientes con puntaje alto (≥ 33), la cirugía presentó una tasa menor de eventos al año (Tabla 1).

Entonces, ¿todos los pacientes con EMV y/o TCI deberían ser revascularizados con CRM?

La respuesta a esta pregunta parecería que es **no** y esto es, básicamente, porque los pacientes con EMV constituyen un grupo muy heterogéneo de pacientes,

con un perfil de riesgo muy variado en lo que respecta a características basales y comorbilidades asociadas, presentación clínica y, fundamentalmente, a la extensión y gravedad de las lesiones coronarias.

Esto debe tenerse presente a la hora de decidir el tratamiento de revascularización en la práctica diaria, ya que los resultados de la ATC son más dependientes de la complejidad de las lesiones, mientras que para la CRM, en la gran mayoría de los casos, no es tan importante. La ATC debe enfrentarse no sólo contra la reestenosis y la trombosis *intrastent* (subaguda y tardía), sino también con la dificultad de tratar las oclusiones crónicas totales y los vasos pequeños con enfermedad difusa, particularmente en diabéticos, lo que hace que se logren revascularizaciones menos completas que con la CRM. Esto podemos verlo reflejado en los resultados según las categorías del puntaje SYNTAX en cada grupo de pacientes. En el grupo CRM, la incidencia del objetivo primario fue similar en los pacientes con SYNTAX bajo, intermedio y alto (14,7%, 12% y 10,9%, respectivamente), mientras que en el grupo ATC fue significativamente mayor en los pacientes con puntaje alto (23,4%) en comparación con los de puntajes bajos (13,6%) o intermedios (16,7%).

Lamentablemente, al no poder demostrarse la no inferioridad de la ATC con respecto a la CRM, deben considerarse los resultados en los subgrupos de pacientes que no estaban preespecificados en el estudio como sólo observacionales y generadores de hipótesis. Entre los diferentes subgrupos cabe mencionar a dos de importancia que reafirman el concepto previo: el de diabéticos y el de los pacientes con enfermedad del TCI.

Los pacientes diabéticos, que se caracterizan por tener enfermedad coronaria más extensa y difusa, tuvieron una incidencia similar de muerte, IAM y ACV con CRM 10,3% *vs.* ATC 10,1%, con una tasa mayor de objetivo primario en el grupo ATC a expensas de mayor revascularización (14,2% CRM *vs.* 26% ATC). Estos eventos fueron mayores que en los no diabéticos (11,8% CRM *vs.* 15,1% ATC). Sin duda, deberemos esperar los resultados del estudio FREEDOM para confirmar estos hallazgos.

En el caso de todos los pacientes del estudio SYNTAX con enfermedad del TCI, no hubo diferencias significativas en el objetivo primario entre CRM y ATC (13,7% y 15,8%, respectivamente; $p = 0,44$), pero los pacientes del grupo ATC tuvieron significativamente mayor revascularización (11,8% ATC *vs.* 6,5% CRM; $p = 0,02$) y menor incidencia de ACV que los del grupo CRM (0,3% ATC *vs.* 2,7% CRM; $p = 0,01$).

CONCLUSIÓN

Dado que no todos los pacientes con EMV son iguales, su manejo debe realizarse mediante un enfoque multidisciplinario e individualizado, donde el cardiólogo clínico, el cardiólogo intervencionista y el cirujano cardiovascular evalúen en cada caso en particular el riesgo quirúrgico del paciente, la extensión y la gra-

vedad de la enfermedad coronaria, tal vez a través de la implementación del puntaje SYNTAX, ofreciéndole al paciente la mejor estrategia de revascularización.

Parecería que en la actualidad la ATC con SLD en pacientes con EMV es una alternativa válida al ser igual de segura que la CRM, especialmente en pacientes con puntaje SYNTAX bajo e intermedio, en los que no resultó inferior a la estrategia quirúrgica. Queda aún por confirmar su papel en subgrupos de pacientes, como los diabéticos y los pacientes con lesión del TCI.

Por otro lado, sólo el futuro podrá revelar si la utilización de SLD con un poder antiproliferativo más potente que el *stent* Taxus podrían disminuir la brecha de efectividad que por este momento existe entre la CRM y la ATC con SLD en pacientes con EMV.

Tabla 1. Punto final primario al año (muerte - IAM - ACV o revascularización) según el puntaje SYNTAX (12)

Puntaje SYNTAX	CRM	ATC	p
Bajo	14,7%	13,6%	0,71
Intermedio	12%	16,7%	0,10
Alto	10,9%	23,4%	< 0,001

BIBLIOGRAFÍA

- Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-304.
- Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-83.
- Patel, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:530-53.
- Morice MC, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-31.
- Frutkin AD, Lindsey JB, Mehta SK, et al. NCDR (National Cardiovascular Data Registry) Drug-eluting stents and the use of percutaneous coronary intervention among patients with class I indications for coronary artery bypass surgery undergoing index revascularization:

analysis from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol Interv* 2009;2:614-621.

9. Gogo Jr. PB, Dauerman HL, Mulgund J, et al. Changes in patterns of coronary revascularization strategies for patients with acute coronary syndromes (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2007;99:1222-6.

10. Park DW, Yun SC, Lee SW, et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008;117:2079-86.

11. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.

12. Serruys, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.

13. Mercado, et al. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multivessel disease: A meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:512-9.

14. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703-16.

RÉPLICA DEL AGONISTA

El Dr. Jorge Belardi lleva la discusión final muy correctamente al estudio por subgrupos, analicemos éstos de ese modo. Para no dejar afuera un porcentaje importante de la realidad, recordemos el "Registro" del SYNTAX, del cual los hemodinamistas se autoexcluyeron más que los cirujanos: en 1.077 casos se hizo CRM *vs.* 198 ATC. Aquí, los resultados fueron aún mejores que para la cohorte CRM aleatorizada: a 12 meses muerte 2,5% *vs.* 3,5% en el aleatorizado; MACCE 8,8% registro *vs.* 12,4% aleatorizado, este último incluso más bajo para puntajes más altos, ya que cuando se operan arterias ocluidas la permeabilidad de los puentes es mejor por ausencia de flujo competitivo.

En los grupos aleatorizados, el MACCE para EMV a los 3 años (1) fue del 28,8% para ATC *vs.* el 18,8% para CRM ($p = 0,001$). Hubo un aumento significativo de infarto en ATC en comparación con CRM luego del año. Teniendo en cuenta que la mortalidad perioperatoria es temprana, pero más tardíamente ocurren trombosis de *stents*, la tendencia divergente aumentó y se traducirá en una ventaja significativa para la CRM.

Analizando los resultados por el puntaje SYNTAX, en los bajos (0-22) no hubo diferencia significativa de MACCE entre ambos tratamientos, aunque sí más revascularización en el grupo ATC. Es menos invasiva, aunque el efecto a largo plazo se desconoce.

¿Qué sucede en los puntajes intermedios? MACCE a los 12 meses fue para ATC del 16,6% *vs.* el 11,7% para CRM ($p = 0,097$), a los 24 meses fue del 22,8% *vs.* CRM 16,4% ($p = 0,06$), pero al tercer año fue del 29,4% *vs.* CRM 16,8%, con $p = 0,003$, apareciendo ya las ventajas de la cirugía. Además, el infarto de miocardio a los 2 años fue del 2,8% para CRM *vs.* el 6,2% para ATC ($p = 0,05$) y a los 3 años fue del 7,1% *vs.* el

3,3% con $p = 0,005$. Si los cirujanos queremos hacer que diverjan más las curvas **a largo plazo**, debemos hacer más CRM arterial completa.

Para puntajes altos la ventaja de la CRM sobre la ATC se hizo más pronunciada con el aumento de la complejidad anatómica de las lesiones y nuestro antagonista coincide en que para ellos la CRM es mejor. Los resultados a tres años muestran que también es mejor la CRM para puntajes intermedios.

En conclusión, para puntajes bajos aceptamos ATC, aunque con más reintervenciones. Para puntajes altos e intermedios, cirugía. Para los intermedios considérese que el MACCE fue desigual para distintos centros: la experiencia individual desempeña definitivamente un papel. Concluimos ambos en que el enfoque debe ser multidisciplinario e individualizado.

Dr. Roberto Battellini

BIBLIOGRAFÍA

1. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Staehle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three vessel disease: 3-year follow up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125-34.

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

La evidencia que apoya tanto al tratamiento percutáneo (TP) como al quirúrgico (TQ) ya fue mencionada con detalle por cada uno de los participantes de esta controversia. Asimismo, es indudable que la evidencia siempre puede tener distintas interpretaciones. En el abordaje terapéutico de pacientes con enfermedad coronaria multivazo (EMV), la razón por la cual se opta por una de las tres opciones (médica, TP o TQ) se debe particularmente a la considerable variación de las características clínicas, anatómicas y funcionales (grado de isquemia miocárdica). Por ejemplo, en pacientes con EMV que presentan síndrome coronario agudo es frecuente el TP de la lesión culpable y que el resto de las lesiones sean evaluadas posteriormente. Por otro lado, es innegable la importancia de las características del árbol coronario, estimadas mediante el puntaje SYNTAX. Este último, combinado con el EuroSCORE, permite una estratificación adecuada del riesgo de ambos tipos de procedimientos (TP o TQ) para guiar su selección. Un puntaje SYNTAX alto es en este momento la razón más frecuente para optar por el TQ.

El TP presenta dos ventajas apreciables por sobre el TQ: 1) menor morbilidad y 2) menor variabilidad de resultados entre diferentes operadores, centros o países. Por ejemplo, el rango de mortalidad quirúrgica en el estado de Nueva York varía del 0% al 6% y es probable que esta variabilidad se acentúe aún más en nuestro medio. Para garantizar resultados quirúrgicos de excelencia ($\leq 1\%$ de mortalidad), cada centro precisa realizar por lo menos 350 cirugías cardíacas

anuales. En consecuencia, una selección apropiada de la estrategia de revascularización requiere, además de una interpretación adecuada de la anatomía y de las características clínicas del paciente, un conocimiento profundo de los equipos intervinientes y de sus re-

sultados (TP: tasa de trombosis *intrastent* o infarto periprocedimiento; TQ: tasa de mortalidad, accidente cerebrovascular o reoperación).

Dr. Jorge Belardi^{MTSAC}